

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
28. Dezember 2000 (28.12.2000)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 00/78297 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/00**

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP00/05583**

(22) Internationales Anmeldedatum:
17. Juni 2000 (17.06.2000)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
09/337,789 22. Juni 1999 (22.06.1999) **US**

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).**

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **MAERZ, Frieder, Ulrich [DE/DE]; Weinbergstrasse 44, D-55270 Soergeloch (DE).**

(74) Anwalt: **LAUDIEN, Dieter; Boehringer Ingelheim GmbH, D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).**

(81) Bestimmungsstaaten (national): **AE, AU, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, HR, HU, ID, IL, IN, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.**

(84) Bestimmungsstaaten (regional): **eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).**

Veröffentlicht:

— *Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: **STABLE XYLOMETAZOLINE AND OXYMETAZOLINE SOLUTION**

(54) Bezeichnung: **STABILE XYLOMETAZOLIN- UND OXYMETAZOLINLÖSUNG**

(57) Abstract: The invention relates to a biologically and chemically stable xylometazoline and/or oxymetazoline solution, containing glycerol and/or sorbitol as adjuvants.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine biologisch und chemisch stabile Xylometazolin- und/oder Oxymetazolinlösung mit Glycerol und/oder Sorbitol als Adjuvans.

WO 00/78297 A2

Stabile Xylometazolin- und Oxymetazolinlösung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine biologisch und chemisch stabile Xylometazolin- und/oder Oxymetazolinlösung mit Glycerol und/oder Sorbitol als Adjuvans.

Hintergrund der Erfindung

Xylometazolin [2-(4-tert-Butyl-2,6-dimethylbenzyl)-4,5-dihydro-1-*H*-imidazol] ist, wie Oxymetazolin [6-tert-Butyl-3-(4,5-dihydro-1-*H*-imidzol-2-ylmethyl)-2,4-dimethylphenol], ein Vasokonstriktor aus der Klasse der Imidazol-Wirkstoffe. Beide können als Rhinologikum verwendet werden. Bei Verwendung als Rhinologikum werden diese Substanzen in Form einer wässrigen Lösung mit Hilfe einer Nasenspray-Pumpe appliziert. Da bekannt ist, daß die freien Basen Xylometazolin und Oxymetazolin für pharmazeutische Zwecke in wässriger Lösung nur wenig hydrolysestabil sind, wird der Wirkstoff in der Regel nur in Form eines Salzes, insbesondere des Hydrochlorids eingesetzt.

Sprayfähige Rhinologika mit Xylometazolin bzw. Oxymetazolin, in denen der Wirkstoff nicht als Hydrochlorid vorliegt, offenbart die WO 88/00473. Gemäß dieser Patentschrift kann Xylometazolin als freie Base wasserfrei zusammen mit einem ätherischen Öl in einem Triglycerid ohne weiteren Stabilisator formuliert werden.

Rhinologischen Lösungen mit Xylometazolin- und Oxymetazolinhydrochlorid werden Konservierungsmittel beigemischt. Diese verhindern eine Kontamination mit Bakterien und anderen Mikroorganismen während der Lagerung und Benutzung der Lösung.

Konservierungsmittel sind insbesondere dann notwendig, wenn diese Formulierungen weitere Bestandteile enthalten, die ein Wachstum von Mikroorganismen fördern. Solche Bestandteile können beispielsweise Puffer auf Basis von Zitronensäure, Milchsäure, Propionsäure usw., Adjuvantien oder andere Verbindungen sein. Bei den Adjuvantien, die in Formulierungen mit Xylometazolin bzw. Oxymetazolin eingesetzt werden, handelt es sich in der Regel um Polyvinylpyrrolidon, Polysorbate, verschiedene Cellulosederivate und/oder Polyalkohole, wie Glycerol und Sorbitol. Besonders von wässrigen Lösungen mit niedrig dosiertem Sorbitol und/oder Glycerol ist bekannt, daß sie einen sehr guten Nährboden für Mikroorganismen bilden [M. Barr, L.F. Tice, *Journal of the American Pharmaceutical Association, Scientific Edition*, 46 (4), 1957, 217-218]. Daher müssen insbesondere pharmazeutischen Lösungen, die

Glycerol oder Sorbitol enthalten, Konservierungsstoffe zugesetzt werden [M. Barr, L.F. Tice, *Journal of the American Pharmaceutical Association, Scientific Edition*, 46 (4), 1957, 221-222]. Zu den von den Autoren untersuchten Konservierungsmitteln gehören Natriumbenzoat, Benzoesäure, Methylparaben, Ethylparaben, Propylparaben, Butylparaben, 5 Cetylpyridiniumchlorid, Benzethoniumchlorid, Natriumdehydroacetat, Saligenin, Sorbinsäure, Benzalkoniumchlorid u.a..

In diesem Zusammenhang ist erwähnenswert, daß in der Literatur für wäßrige Lösungen mit einem hohen Anteil an Glycerol und Sorbitol ein Umschlagen des, das Wachstum von 10 Mikroorganismen begünstigenden, Effekts in das Gegenteil diskutiert wird [H.P.Fiedler, *Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Editio Cantor Verlag*, 4. Auflage, S. 1424]. Nach M. Barr und L.F.Tice tritt dieser inhibitive Effekt von höher konzentrierten Glycerol- bzw. Sorbitol-Lösungen u.a. in Abhängigkeit des pH-Werts der Lösung und der biologischen Spezies auf. So beobachten die Autoren, daß der inhibitive 15 Effekt von Glycerol für die empfindlichste Spezies *Pseudomonas aeruginosa* bei einem pH-Wert von 7,4 erst ab 30 Gew.% auftritt [M. Barr, L.F. Tice, *Journal of the American Pharmaceutical Association, Scientific Edition*, 46 (4), 1957, 217-218], bei einem mit HCl und NaOH eingestelltem pH-Wert von 5,6 ab 25 Gew.% [M. Barr, L.F. Tice, *Journal of the American Pharmaceutical Association, Scientific Edition*, 46 (4), 1957, 219-221]. Für 20 Sorbitol sind die Werte im Neutralen identisch, unter den sauren Bedingungen dagegen werden 40 Gew.% benötigt, um den inhibativen Effekt auf *P. aeruginosa* auszulösen. [M. Barr, L.F. Tice, *Journal of the American Pharmaceutical Association, Scientific Edition*, 46 (4), 1957, 221-222]. Diese Beobachtungen für Glycerol werden von anderen Autoren in ähnlicher Weise unterstützt [E. Mariani, C.J. Libbey, W. Litsky, *Development in industrial 25 Microbiology* 14 1973, 356-360]. In rhinologischen Lösungen liegt die Menge an Sorbitol bzw. Glycerol stets unterhalb dieser antimikrobiell wirksamen Menge, also in dem Bereich, der das Wachstum von Mikroorganismen fördern kann.

Konservierungsmittel haben jedoch verschiedene Nachteile, insbesondere in Rhinologika. Sie 30 können nicht nur die Abwehrmechanismen der Nasenschleimhaut, die Phagozytose, Chemotaxis und das mukoziliäre Transportsystem schädigen, sondern auch Zellschädigungen, allergische Reaktionen und sonstige Reizungen verursachen. Auf der anderen Seite muß bei Formulierungen, bei denen Konservierungsmittel weggelassen werden, mit erheblicher

mikrobiologischer Kontamination während der Lagerung oder Benutzung gerechnet werden, insbesondere wenn die Formulierung weitere Bestandteile enthält, die das Wachstum von Mikroorganismen fördern.

5 Beschreibung der Erfindung

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, eine isotonische Lösungsformulierung mit einem Imidazol-Wirkstoff zu schaffen, die die aus dem Stand der Technik bekannten Nachteile überwindet.

- 10 Es ist auch eine Aufgabe der Erfindung, eine isotonische Lösung mit einem Imidazol-Wirkstoff als Rhinologikum zu formulieren, die nur einen minimalen Anteil an weiteren Zusatzstoffen enthält, um eine Reizung der Nasenschleimhaut maximal zu reduzieren.

- Es ist eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Rhinologikum mit einem
15 Imidazol-Wirkstoff und einem Polyalkohol als Adjuvans zu formulieren, wobei die resultierende Lösung keine oder nahezu keine weiteren Substanzen enthält, die das Wachstum von Mikroorganismen fördert.

- An dieser Stelle sei angemerkt, daß im Kontext mit dieser Erfindung nicht zwischen
20 „bakteriostatisch und bakterizid“ u.ä. unterschieden wird. Statt dessen werden diese Effekte unter Begriffen wie „keinen geeigneten Nährboden für Mikroorganismen“, „ein das Wachstum von Mikroorganismen negativ beeinflussende Effekt“ oder „antibakterielle Wirkung/Effekt“, „keine Anfälligkeit gegenüber mikrobieller Kontamination“ etc. ohne nähere Differenzierung subsumiert.

- 25 Überraschend wurde nun gefunden, daß mit bestimmten Puffern neutrale bis schwach sauer gepufferte isotonische Lösungen mit einem oder beiden der beiden Imidazol-Wirkstoffe Xylometazolin- und/oder Oxymetazolinhydrochlorid, die Sorbitol und/oder Glycerol mit einem Anteil von weniger als 10 Gew.% enthalten, keinen geeigneten Nährboden für
30 Mikroorganismen bilden, sondern das Wachstum von Mikroorganismen sogar negativ beeinflussen.

Die vorliegende Erfindung löst die ihr gestellte Aufgabe dadurch, daß eine stabile Lösungsformulierung mit Xylometazolin und/oder Oxymetazolin als Wirkstoff geschaffen wird, die den Wirkstoff, ein für die nasale Applikation pharmazeutisch akzeptables Lösungsmittel wie Wasser, ein Adjuvans aus der Gruppe Sorbitol und/oder Glycerol und den
5 besagten pH-Puffer enthält.

Die Formulierung ist isotonisch eingestellt.

Ein Vorteil der erfindungsgemäßen Formulierung besteht darin, daß auf die Verwendung von
10 herkömmlichen Konservierungsstoffen, wie beispielsweise Benzalkoniumchlorid, Chlorhexidin Gluconat, Benzylalkohol, Dinatriummethyldiamintetraacetat oder Thimerisol verzichtet werden kann.

Dabei ist entscheidend, daß die Formulierung dennoch derart ist, daß sie keine Kontamination
15 mit Mikroorganismen fördert, die zu einer Anhäufung von Mikroorganismen der Formulierung während der Lagerzeit oder Applikationszeit über ein pharmazeutisch vertretbares Maß führt.

Dadurch, daß in der Formulierung auf die besagten Konservierungsmittel verzichtet werden
20 kann, werden die aus dem Stand der Technik mit der Verwendung von Konservierungsmitteln in rhinologischen Formulierungen bekannten Schwierigkeiten überwunden.

Als Puffer für die erfindungsgemäße Formulierung eignen sich pharmazeutisch akzeptable anorganische Puffer oder der organische Puffer Trometamol. Bevorzugt sind Puffer auf Basis
25 von anorganischen Alkali-Phosphaten und Alkaliboraten, bevorzugt die entsprechenden Natrium- und/oder Kalium-Salze. Ganz besonders bevorzugt sind Puffer auf Basis von Mononatriumdihydrogen-Dinatriummonohydrogen-Phosphat und/oder die analogen Kalium-Salze.

Als organischer Puffer ist Trometamol bevorzugt.

Über das Puffersystem wird ein pH-Wert von 4,0 bis 7,5 eingestellt. Bevorzugt ist ein pH-Wert von 5,0-7,2. Gegebenenfalls kann der pH-Wert durch weitere Zugabe von Salzsäure und/oder Natronlauge korrigiert werden.

Für anorganische Puffer ist ein pH-Wert von 5,5-6,8, ganz besonders von 5,8 bis 6,0

5 bevorzugt.

Für Trometamol ist ein pH-Wert von 6,1-6,3 bevorzugt.

Im Fall des Trometamols kann eine Menge von 0,2 bis 0,6 Gew.% bezogen auf die Formulierung eingesetzt werden, bevorzugt eine Menge von 0,25 bis 0,45 Gew.% und ganz
10 besonders bevorzugt eine Menge von 0,39 Gew.%.

Isotonische Lösungen mit Xylometazolin und/oder Oxymetazolin als Wirkstoff, Sorbitol und/oder Glycerol, den zum Einstellen der Isotonie notwendigen Substanzen und einem anorganischen Puffer oder Trometamol, die ansonsten keinen weiteren Zusatzstoffe
15 beinhalten und dennoch gegen Kontamination durch Mikroorganismen in einem pharmazeutisch nicht mehr vertretbaren Maß gefeilt sind, sind nicht bekannt.

Die Konzentration des Xylometazolin und/oder Oxymetazolin, bzw. deren Hydrochloride, liegt für jeden dieser Wirkstoffe in dem für ihn eigenen für die nasale Applikation geeigneten
20 Bereich, bevorzugt in einer Konzentration zwischen 0,01 und 1,0 Gew.%, besonders bevorzugt zwischen 0,01 und 0,5 Gew.% und ganz besonders bevorzugt zwischen 0,05 und 0,1 Gew.%.

Als Lösungsmittel können alle, für die nasale Applikation pharmazeutisch akzeptablen
25 Lösungsmittel, wie Wasser oder ein Ethanol-Wasser-Gemisch eingesetzt werden. Bevorzugtes Lösungsmittel ist Wasser.

Als Adjuvans kann Sorbitol, Glycerol oder ein Gemisch aus beidem eingesetzt werden. Bevorzugt wird entweder Sorbitol oder Glycerol verwendet. Die Aufgabe dieses Adjuvans
30 liegt zum einen darin, die Löslichkeit des Wirkstoffs in dem Lösungsmittel zu verbessern und zum anderen darin, als Feuchthaltemittel ein Austrocknen der Nasenschleimhaut zu vermeiden.

In einer Ausführungsform der Erfindung beträgt der Anteil des Adjuvans 1 bis 10 Gew.%, bevorzugt 2 bis 6 Gew.%. Für Sorbitol beträgt der Anteil besonders bevorzugt 3,5 – 4,5 Gew.%, ganz besonderes bevorzugt 4,0 Gew.%, für Glycerol beträgt der Anteil bevorzugt 2,0 bis 2,8 Gew.%, ganz besonders bevorzugt 2,4 Gew.%.

5

Es wurde auch gefunden, daß der das Wachstum von Mikroorganismen negativ beeinflussende Effekt verstärkt wird, wenn die Formulierung mit Hilfe einer Spray- oder Inhalationsvorrichtung appliziert wird, die zwischen Wirkstoffreservoir und Sprühkopf Bestandteile aus oligodynamisch wirksamen Metallen, wie beispielsweise Silber aufweist.

10 Eine solche Sprayvorrichtung ist beispielsweise durch die WO 97/18902 offenbart, auf die hiermit ausdrücklich Bezug genommen wird. Unter oligodynamischen Substanzen werden Metalle oder Metallionen mit keimtötender Wirkung verstanden. Dazu zählen beispielsweise Silber oder Kupfer.

15 Interessanterweise tritt in diesen Fällen der verstärkende antimikrobielle Effekt sowohl dann auf, wenn die oligodynamisch wirkende Substanz nach einiger Zeit in der Formulierung nachgewiesen werden kann, als auch dann, wenn die oligodynamische Substanz auch nach Lagerung und Gebrauch in einer solchen Sprayvorrichtung nicht nachgewiesen werden kann.

20 Daher betrifft die Erfindung auch solche Xylometazolin und/oder Oxymetazolin-haltigen Lösungen der oben beschriebenen Art, die zusätzlich eine oligodynamisch wirkende Substanz wie Silber in pharmazeutisch akzeptablen Mengen beinhalten. Derartige Formulierungen sind nicht bekannt.

25 Die Formulierung enthält neben dem Wirkstoff, den oben beschriebenen Adjuvantien und einem Puffer der oben beschriebenen Art keine weiteren organischen Zusatzstoffe, insbesondere nicht solche wie beispielsweise Zitronensäure, andere organische Säuren oder deren Salze.

30 Die beschriebene Formulierung eignet sich zur Verwendung als Rhinologikum.

Beispiele

Im Folgenden soll die Erfindung anhand einiger Untersuchungen zur biologischen Stabilität näher erläutert werden.

- 5 Untersuchungen zur biologischen Stabilität werden in Anlehnung an die Prüfung auf ausreichende Konservierung (EuAB 1997, 5.1.3) durchgeführt. Dabei werden 990 µl jeder der zu untersuchenden Formulierung gemäß den Vorschriften des EuAB 1997 mit 10 µl einer Keimlösung, die einer Menge von ca. 10^5 bis 10^6 koloniebildenden Einheiten (KBE bzw. CFU) pro ml entspricht, beimpft. Die so erhaltene Lösung wird 14 Tage bei
- 10 Zimmertemperatur gelagert und über den gesamten Zeitraum wird zu bestimmten Zeiten die Keimzahlveränderung bestimmt.

Die Impfkeimlösung wird aus 18 bis 24 Stunden (bei Bakterien) bzw. einige Tage (bei Pilzen) alten Kulturen in physiologischer Kochsalzlösung gewonnen.

- 15 Als Testorganismen werden E. coli ATCC 8739, Ps. aeruginosa ATCC 9027, St. aureus ATCC 6538P eingesetzt.

- Die Keimzahlbestimmung erfolgt, indem zu den Zeitpunkten $t = 0$ h, 6 h, 24 h, 7d und 14d
- 20 jeweils 50 µl Probe entnommen werden. Daraus wird eine Verdünnungsreihe in physiologischer Kochsalzlösung hergestellt. Die Verdünnungen werden auf Agarplatten aufgetragen, so daß nach geeigneter Inkubation die Vitalkeimzahl ermittelt werden kann.

- Für jede der zu untersuchenden Formulierungen wird parallel eine zweite Untersuchung
- 25 durchgeführt, die von der oben beschriebenen dadurch abweicht, daß in die mit den Keimen geimpfte Testlösung (1 ml) ein Silberfaden eingetaucht wird.

Beispiel 1:

- Untersuchung der folgenden 0,05 Gew.%igen Xylometazolinlösung mit einem pH-Wert von
- 30 6,0 auf biologische Stabilität:

$$\underline{\text{mg} / 10 \text{ ml} = 10150 \text{ mg}}$$

| | | |
|---|---|--------|
| | (01) Xylometazolin Hydrochlorid | 5,0 |
| | (02) Sorbitol | 400,0 |
| | (03) Mononatriumdihydrogenphosphat-Dihydrat | 40,0 |
| 5 | (04) Dinatriummonohydrogenphosphat-Dihydrat | 6,5 |
| | (05) Wasser, gereinigt | 9698,5 |

Gegebenenfalls wird der pH-Wert durch Zugabe von 1N Salzsäure und/oder 1N Natronlauge korrigiert.

10

Die Ergebnisse zeigen, daß die Formulierung für keinen der beschriebenen Testorganismen einen geeigneten Nährboden zum Wachsen darstellt, sondern die Menge der Mikroorganismen gegenüber dem Inoculum deutlich abnimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefaßt, die das Wachstum von Mikroorganismen in isotonischen Formulierungen mit 0,05 Gew.% Xylometazolin zeigt. Unter der Rubrik Xylometazolin finden sich die Ergebnisse für die untersuchte Lösung ohne Silberfaden, in der Rubrik Xylometazolin + Silber finden sich die Ergebnisse für die Lösungen mit Silberfaden.

15

Tabelle 1: Wachstum von Mikroorganismen in isotonischen Formulierungen mit 0.05 Gew.% Xylometazolin*

20

* Vitalzählung, ausgedrückt als Logarithmus der Differenz der Vitalzählung zwischen Probe und Inoculum N(0).

Tab. 1a: Test Organismus:

E. coli ATCC 8739

| Zeit | Xylometazolin | Xylometazolin + Silber |
|------|---------------|---------------------------|
| 0 h | 0 | 0 |
| 6 h | -0.95 | -0.44 |
| 24 h | -2.70 | -2.30 |
| 7 d | -0.29 | < -4.26 |
| 14 d | -1.96 | < -4.26 |

Tab. 1b: Test Organismus:

Ps. aeruginosa ATCC 9027

| Zeit | Xylometazolin | Xylometazolin + Silber |
|------|---------------|---------------------------|
| 0 h | 0 | 0 |
| 6 h | -1.25 | -0.44 |
| 24 h | -2.70 | -2.30 |
| 7 d | -0.29 | < -4.26 |
| 14 d | -1.96 | < -4.26 |

| | | |
|------|------|------|
| N(0) | 5.85 | 5.56 |
|------|------|------|

| | | |
|------|------|------|
| N(0) | 5.85 | 5.56 |
|------|------|------|

Tab. 1c: Test Organismus:*St. aureus* ATCC 6539P

| Zeit | Xylometazolin | Xylometazolin + Silber |
|------|---------------|---------------------------|
| 0 h | 0 | 0 |
| 6 h | -0.23 | -0.13 |
| 24 h | -0.30 | -2.64 |
| 7 d | -2.76 | < -4.55 |
| 14 d | -3.91 | < -4.55 |
| N(0) | 6.40 | 5.85 |

Beispiel 2:

Untersuchung der folgenden 0,05 Gew.-%igen Xylometazolinlösung mit einem pH-Wert von 6,0 auf biologische Stabilität:

5

$$\underline{\text{mg} / 10 \text{ ml} = 10150 \text{ mg}}$$

| | | |
|----|---|--------|
| | (01) Xylometazolin Hydrochlorid | 10,0 |
| | (02) Sorbitol | 400,0 |
| 10 | (03) Mononatriumdihydrogenphosphat-Dihydrat | 39,5 |
| | (04) Dinatriummonohydrogenphosphat-Dihydrat | 6,6 |
| | (05) Wasser, gereinigt | 9693,9 |

15 Gegebenenfalls wird der pH-Wert durch Zugabe von 1N Salzsäure und/oder 1N Natronlauge korrigiert.

Die Ergebnisse zeigen, daß die Formulierung für keinen der beschriebenen Testorganismen einen geeigneten Nährboden zum Wachsen darstellt, sondern die Menge der Mikroorganismen gegenüber dem Inoculum deutlich abnimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 20 2 zusammengefaßt, die das Wachstum von Mikroorganismen in isotonischen Formulierungen mit 0,1 Gew.% Xylometazolin zeigt. Unter der Rubrik Xylometazolin finden sich die Ergebnisse für die untersuchte Lösung ohne Silberfaden, in der Rubrik Xylometazolin + Silber finden sich die Ergebnisse für die Lösungen mit Silberfaden.

Tabelle 2: Wachstum von Mikroorganismen in isotonischen Formulierungen mit 0.1 Gew.% Xylometazolin*

- 5 * Vitalzählung, ausgedrückt als Logarithmus der Differenz der Vitalzählung zwischen Probe und Inoculum N(0).

Tab. 2a: Test Organismus:

E. coli ATCC 8739

| Zeit | Xylometazolin | Xylometazolin + Silber |
|------|---------------|---------------------------|
| 0 h | 0 | 0 |
| 6 h | -1,84 | -2,83 |
| 24 h | -3,58 | -4,40 |
| 7 d | < -4,12 | < -4,40 |
| 14 d | < -4,12 | < -4,40 |
| N(0) | 5,48 | 5,70 |

Tab. 2b: Test Organismus:

Ps. aeruginosa ATCC 9027

| Zeit | Xylometazolin | Xylometazolin + Silber |
|------|---------------|---------------------------|
| 0 h | 0 | 0 |
| 6 h | -1,78 | < -4,30 |
| 24 h | -2,70 | < -4,30 |
| 7 d | < -4,34 | < -4,30 |
| 14 d | < -4,34 | < -4,30 |
| N(0) | 5,64 | 5,60 |

Tab. 2c: Test Organismus:

St. aureus ATCC 6539P

| Zeit | Xylometazolin | Xylometazolin + Silber |
|------|---------------|---------------------------|
| 0 h | 0 | 0 |
| 6 h | -0,34 | -3,27 |
| 24 h | -1,03 | -4,73 |
| 7 d | < -4,21 | < -4,73 |
| 14 d | < -4,21 | < -4,73 |
| N(0) | 5,51 | 6,03 |

Beispiel 3mg / 10 ml = 10146 mg

5

| | |
|---------------------------------|--------|
| (01) Xylometazolin Hydrochlorid | 5,0 |
| (02) Sorbitol pulv. | 400,0 |
| (03) Trometamol | 39,0 |
| (04) Salzsäure 1N | 300,0 |
| 10 (05) Wasser, gereinigt | 9402,0 |

Beispiel 4

15

mg / 10 ml = 10146 mg

| | |
|---------------------------------|--------|
| (01) Xylometazolin Hydrochlorid | 5,0 |
| (02) Sorbitol pulv. | 400,0 |
| (03) Trometamol | 39,0 |
| 20 (04) Salzsäure 1N | 340,0 |
| (05) Wasser, gereinigt | 9362,0 |

Anstelle des Xylometazolins kann auch Oxymetazolin verwendet werden.

- 25 Auch diese Formulierungen zeigen keine Anfälligkeit gegenüber mikrobiellem Wachstum. Bei den zugrundeliegenden Versuchen wurden die Testformulierungen mit 10^3 bis 10^4 frisch gewachsenen Mikroorganismen inkubiert und bei 25°C 72 Stunden stehen gelassen. Die Ergebnisse werden durch Tabelle 3 und Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 3: Wachstum von Mikroorganismen in Formulierungen mit 0.05 Gew.% Xylometazolin und Trometamol

| Formulierung (mit jeweils 0,1 Gew.% Xylometazolin) | Sorbitol 4,0 Gew.% Trometamol Puffer pH 7,2 |
|---|--|
| <i>Alcaligenes faecalis</i> DSM 2576 | -- |
| <i>Alcaligenes</i> sp. DSM 6610 | -- |
| <i>Flavobakterien</i> sp. | -- |
| <i>Sphingomonas paucimobilis</i> DSM 1098 | -- |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 15442 | -- |
| <i>Pseudomonas fluorescens</i> DSM 6607 | -- |
| <i>Pseudomonas fluorescens</i> DSM 50106 | -- |
| <i>Pseudomonas putida</i> DSM 548 | -- |
| <i>Pseudomonas putida</i> DSM 291 | -- |
| <i>Pseudomonas stutzeri</i> DSM 6538 | - |
| <i>Escherichia coli</i> ATCC 8739 | -- |
| <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538 | -- |
| <i>Candida albicans</i> ATCC 10231 | -- |
| <i>Aspergillus niger</i> ATCC 16404 | - |

- 5 ++: starkes Wachstum (zwischen 1.5 und 3.0 log)
 +: moderates Wachstum (zwischen 0.5 und 1.5 log)
 0: keine signifikante Veränderung
 -: moderate Abnahme (zwischen 0.5 und 1.5 log)
 --: starke Abnahme (zwischen 1.5 und 3.0 log)

Tabelle 4: Wachstum von Mikroorganismen in Formulierungen mit 0.05 Gew.% Oxymetazolin und Trometamol

| Formulierung (mit jeweils 0,05 Gew.% Oxymetazolin) | Sorbitol 4,0 Gew.% Trometamol Puffer pH 7,0 | NaCl 0,9 Gew.% ungepuffert pH 7,0 |
|---|--|--------------------------------------|
| <i>Alcaligenes faecalis</i> DSM 2576 | - | 0 |
| <i>Alcaligenes</i> sp. DSM 6610 | 0 | -- |
| <i>Flavobakterien</i> sp. | -- | -- |
| <i>Sphingomonas paucimobilis</i> DSM 1098 | 0 | + |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 15442 | 0 | ++ |
| <i>Pseudomonas fluorescens</i> DSM 6607 | -- | ++ |
| <i>Pseudomonas fluorescens</i> DSM 50106 | 0 | ++ |
| <i>Pseudomonas putida</i> DSM 548 | -- | ++ |
| <i>Pseudomonas putida</i> DSM 291 | - | ++ |
| <i>Pseudomonas stutzeri</i> DSM 6538 | -- | - |
| <i>Escherichia coli</i> ATCC 8739 | -- | ++ |
| <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538 | -- | -- |
| <i>Candida albicans</i> ATCC 10231 | -- | 0 |
| <i>Aspergillus niger</i> ATCC 16404 | 0 | - |

- 5 ++: starkes Wachstum (zwischen 1.5 und 3.0 log)
 +: moderates Wachstum (zwischen 0.5 und 1.5 log)
 0: keine signifikante Veränderung
 -: moderate Abnahme (zwischen 0.5 und 1.5 log)
 --: starke Abnahme (zwischen 1.5 und 3.0 log)

Patentansprüche

1. Stabile Lösungsformulierung bestehend aus Xylometazolinhydrochlorid und/oder Oxymetazolinhydrochlorid als Wirkstoff, einem pharmakologisch für die nasale Applikation verträglichen Lösungsmittel, einem Adjuvans aus der Gruppe Sorbitol und/oder Glycerol und einem anorganischen pH-Puffer oder dem organischen Puffer Trometamol und fakultativ einer oligodynamisch wirksamen Substanz.
2. Formulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Puffer ein anorganischer Puffer ist.
3. Formulierung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Lösung einen Natrium- und/oder Kalium-Phosphatpuffer oder einen Natrium- und/oder Kalium-boratpuffer enthält.
4. Formulierung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Lösung einen Mononatriumdihydrogen-dinatriummonohydrogen-Phosphatpuffer und/oder Monokaliumdihydrogen-dikaliummonohydrogen-Phosphatpuffer enthält.
5. Formulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Puffer Trometamol ist.
6. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß in der Lösung ein pH-Wert von 4,5- 7,5, bevorzugt 5,0-7,2 eingestellt ist.
7. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß in der Lösung ein pH-Wert von 5,5-6,8, bevorzugt 5,8-6,0 eingestellt ist.
8. Formulierung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß in der Lösung ein pH-Wert von 6,1-6,3 eingestellt ist.
9. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in einer Konzentration zwischen 0,01 und 1,0 Gew.%, bevorzugt zwischen 0,01 und 0,5 Gew.% und ganz besonders bevorzugt zwischen 0,05 und 0,1 Gew.% vorliegt.

10. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel Wasser ist.
- 5 11. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel ein Ethanol-Wasser-Gemisch ist.
12. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil des Adjuvans an der Lösung 1 bis 10 Gew.%, bevorzugt 2 bis 6 Gew.% beträgt.
- 10 13. Formulierung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß das Adjuvans 3,5 bis 4,5 Gew.%, bevorzugt 4,0 Gew.%, Sorbitol ist.
14. Formulierung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß das Adjuvans 2,0 bis 2,8 Gew.%, bevorzugt 2,4 Gew.%, Glycerol ist.
- 15 15. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Formulierung eine oligodynamisch wirkende Substanz enthält.
- 20 16. Formulierung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß die oligodynamische Substanz Silber ist oder Silberionen sind.
17. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Formulierung nur Xylometazolinhydrochlorid als Wirkstoff enthält.
- 25 18. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Formulierung nur Oxymetazolinhydrochlorid als Wirkstoff enthält.
19. Verwendung einer Formulierung nach Anspruch 1 bis 18 zusammen mit einem Inhalator mit silberhaltigen Elementen im Bereich zwischen Wirkstoffreservoir und Sprühkopf.
- 30 20. Verwendung der Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 19 als Rhinologikum.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
28. Dezember 2000 (28.12.2000)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 00/78297 A3

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/4174, 31/415, 9/08, 9/00 // (A61K 31/415, 31:415) (74) Anwalt: LAUDIEN, Dieter; Boehringer Ingelheim GmbH, D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/05583 (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AU, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, HR, HU, ID, IL, IN, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.
- (22) Internationales Anmeldedatum: 17. Juni 2000 (17.06.2000) (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 09/337,789 22. Juni 1999 (22.06.1999) US
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MAERZ, Frieder, Ulrich [DE/DE]; Weinbergstrasse 44, D-55270 Soergenloch (DE).
- Veröffentlicht:
- Mit internationalem Recherchenbericht.
 - Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen.
- (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 1. März 2001
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: STABLE XYLOMETAZOLINE AND OXYMETAZOLINE SOLUTION

(54) Bezeichnung: STABLE XYLOMETAZOLIN- UND OXYMETAZOLINLÖSUNG

(57) Abstract: The invention relates to a biologically and chemically stable xylometazoline and/or oxymetazoline solution, containing glycerol and/or sorbitol as adjuvants.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine biologisch und chemisch stabile Xylometazolin- und/oder Oxy-metazolinlösung mit Glycerol und/oder Sorbitol als Adjuvans.

WO 00/78297 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/05583

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/4174 A61K31/415 A61K9/08 A61K9/00
//(A61K31/415,31:415)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|---------------------------------------|
| X | US 4 603 131 A (BERNSTEIN JOEL E ET AL) 29 July 1986 (1986-07-29) column 3, line 63 -column 4, line 48 column 6; example 6 claims 7,11-13,20,22,24 --- | 1-4,6,9, 10,12, 13,17, 18,20 |
| X | US 5 801 199 A (GREVE HARALD ET AL) 1 September 1998 (1998-09-01) column 1, line 61 -column 3, line 21 column 4; example 4 claims 1-4,7,15-18,21 --- -/-- | 1-3,6, 10,12, 13,17, 18,20 |



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 December 2000

Date of mailing of the international search report

15/12/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Muller, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte. .Jonal Application No

PCT/EP 00/05583

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-------------------------------------|
| X | <p>US 4 970 240 A (KIELLEY JAMES R) 13 November 1990 (1990-11-13)</p> <p>column 1, line 38 - line 68 column 2, line 27 -column 3, line 4 column 3; example 3 claims 1,3</p> | <p>1,6-10, 12,13, 18,20</p> |
| P;X | <p>WO 99 38492 A (BUCKLEY CHRISTOPHER ;SEIDEL MATTHIAS (CH); NOVARTIS CONSUMER HEALT) 5 August 1999 (1999-08-05) page 3, line 4 - line 19 page 4, line 13 -page 5, line 3 page 6 -page 7; examples 1,2 claims 1,5-7,11-16</p> | <p>1-4,9, 10,12, 17,20</p> |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/05583

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|--|--|
| US 4603131 A | 29-07-1986 | AU 1392383 A CA 1198059 A EP 0093373 A | 03-11-1983 17-12-1985 09-11-1983 |
| US 5801199 A | 01-09-1998 | DE 19541919 A DE 19549421 A EP 0773022 A JP 9176013 A | 15-05-1997 15-05-1997 14-05-1997 08-07-1997 |
| US 4970240 A | 13-11-1990 | AU 637773 B AU 4596189 A NZ 231642 A US 5114979 A | 10-06-1993 26-04-1991 27-01-1993 19-05-1992 |
| WO 9938492 A | 05-08-1999 | AU 2519899 A EP 1051155 A | 16-08-1999 15-11-2000 |

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/4174 A61K31/415 A61K9/08 A61K9/00
 //(A61K31/415, 31:415)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|---------------------------------------|
| X | US 4 603 131 A (BERNSTEIN JOEL E ET AL) 29. Juli 1986 (1986-07-29) Spalte 3, Zeile 63 -Spalte 4, Zeile 48 Spalte 6; Beispiel 6 Ansprüche 7,11-13,20,22,24 | 1-4,6,9, 10,12, 13,17, 18,20 |
| X | US 5 801 199 A (GREVE HARALD ET AL) 1. September 1998 (1998-09-01) Spalte 1, Zeile 61 -Spalte 3, Zeile 21 Spalte 4; Beispiel 4 Ansprüche 1-4,7,15-18,21 | 1-3,6, 10,12, 13,17, 18,20 |

-/--



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindertischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindertischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

8. Dezember 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

15/12/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Muller, S

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|----------------------------|
| X | US 4 970 240 A (KIELLEY JAMES R) 13. November 1990 (1990-11-13) Spalte 1, Zeile 38 - Zeile 68 Spalte 2, Zeile 27 - Spalte 3, Zeile 4 Spalte 3; Beispiel 3 Ansprüche 1,3 ----- | 1,6-10, 12,13, 18,20 |
| P,X | WO 99 38492 A (BUCKLEY CHRISTOPHER ;SEIDEL MATTHIAS (CH); NOVARTIS CONSUMER HEALT) 5. August 1999 (1999-08-05) Seite 3, Zeile 4 - Zeile 19 Seite 4, Zeile 13 -Seite 5, Zeile 3 Seite 6 -Seite 7; Beispiele 1,2 Ansprüche 1,5-7,11-16 ----- | 1-4,9, 10,12, 17,20 |

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/05583

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | | Datum der Veröffentlichung |
|--|---|-------------------------------|-----------------------------------|------------|-------------------------------|
| US 4603131 | A | 29-07-1986 | AU | 1392383 A | 03-11-1983 |
| | | | CA | 1198059 A | 17-12-1985 |
| | | | EP | 0093373 A | 09-11-1983 |
| US 5801199 | A | 01-09-1998 | DE | 19541919 A | 15-05-1997 |
| | | | DE | 19549421 A | 15-05-1997 |
| | | | EP | 0773022 A | 14-05-1997 |
| | | | JP | 9176013 A | 08-07-1997 |
| US 4970240 | A | 13-11-1990 | AU | 637773 B | 10-06-1993 |
| | | | AU | 4596189 A | 26-04-1991 |
| | | | NZ | 231642 A | 27-01-1993 |
| | | | US | 5114979 A | 19-05-1992 |
| WO 9938492 | A | 05-08-1999 | AU | 2519899 A | 16-08-1999 |
| | | | EP | 1051155 A | 15-11-2000 |

Display from CAPLUS

L# ANSWER 1 OF 2 CAPLUS COPYRIGHT 2003 ACS

AN 1992:262376 CAPLUS

DN 116:262376

TI Bioavailability of glibenclamide from ***nasal*** delivery systems

AU Abd El-Bary, A.; Foda, N.; Tayel, S.

CS Fac. Pharm., Cairo Univ., Cairo, Egypt

SO Pharmazeutische Industrie (1991), 53(12), 1151-5

CODEN: PHINAN; ISSN: 0031-711X

AB Gels of Pluronic F 127 (I) and CM-cellulose (II) were investigated for their suitability as vehicles for the ***nasal*** delivery of glibenclamide (III). Thus, in vitro drug release studies showed release to increase with increasing III concn. (0.1-0.4%) and temp. (30, 37, 45.degree.), yet decrease with increasing I or II concn. (20, 25, 30 and 4, 5, 8%, resp.). The viscosity of I increased from 6800 to 20,800 ***cP*** over the temp. range 30-45.degree. compared to a decrease from 180 to 120 for II. Evaluation of in vitro III release from the gels after viscosity correction showed relative releases of 15.320 and 4.360 for I and II, resp. Studies of III bioavailability measured in terms of changes in blood sugar levels in diabetic rabbits following the ***nasal*** administration of a proposed III formulation based on 25 g of I, 5 g of II, 15 g of ***glycerin*** and physiol. NaCl to 100 g, showed a redn. in blood glucose from 250 to 115 mg% after 3 h for 2.5 mg of III compared to 156 mg% following the same dose orally. The effect for the ***nasal*** formulation was dose-dependent and an elimination t1/2 of 1.85-2.3 h was evaluated.

DT Journal

LA English

Display from MEDLINE

L# ANSWER 2 OF 3 MEDLINE

AN 90274266 MEDLINE

TI The role of vascular tone in the control of upper airway collapsibility.

AU Wasicko M J; Hutt D A; Parisi R A; Neubauer J A; Mezrich R; Edelman N H

CS Department of Medicine, University of Medicine and Dentistry of New

Jersey-Robert Wood Johnson Medical School, New Brunswick 08903-0019.

SO AMERICAN REVIEW OF RESPIRATORY DISEASE, (1990 Jun) 141 (6) 1569-77.

Journal code: 0370523. ISSN: 0003-0805.

DT Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)

LA English

AB Upper airway collapsibility may be influenced by both muscular and nonmuscular factors. Because mucosal blood volume (and therefore vascular tone) is an important determinant of ***nasal*** airway patency, vascular tone may be an important nonmuscular determinant of pharyngeal collapsibility. This hypothesis was tested in two experimental models. First, upper airway closing (***CP***) and opening (OP) pressures and static compliance were measured in nine anesthetized, sinoaortic-denervated, paralyzed cats with isolated upper airways. Vascular tone was decreased with either papaverine or sodium nitroprusside (NTP), and increased with ***phenylephrine*** (PE), whereas blood pressure and end-tidal CO₂ were maintained constant. Vasodilation increased ***CP*** (control = -10.4 +/- 1.3, NTP = -7.3 +/- 1.2 cm H₂O; p less than 0.05) and OP (control = -7.9 +/- 1.5, NTP = -3.3 +/- 1.8 cm H₂O; p less than 0.05). In contrast, vasoconstriction tended to decrease ***CP*** (control = -10.7 +/- 1.5, PE = -11.7 +/- 1.4 cm H₂O; p less than 0.09) and OP (control = -8.1 +/- 1.2, PE = -9.9 +/- 1.9 cm H₂O; p less than 0.1). Thus, vasodilation increased and vasoconstriction tended to decrease upper airway collapsibility. Upper airway static compliance was unchanged during either drug infusion. In order to assess changes in pharyngeal cross-sectional area (CSA) that occurred during vasodilation, magnetic resonance imaging was utilized in seven cats. During vasodilation with NTP, pharyngeal CSA was reduced from 0.44 +/- 0.10 to 0.30 +/- 0.09 cm² (p less than 0.05), and pharyngeal volume was reduced from 15.3 +/- 2.4 to 13.9 +/- 2.7 cm³ (p less than 0.05). (ABSTRACT TRUNCATED AT 250 WORDS)

L# ANSWER 3 OF 3 MEDLINE

AN 86295217 MEDLINE

TI Aqueous vs viscous ***phenylephrine*** . I. Systemic absorption and cardiovascular effects.

AU Kumar V; Schoenwald R D; Barcellos W A; Chien D S; Folk J C; Weingeist T A

SO ARCHIVES OF OPHTHALMOLOGY, (1986 Aug) 104 (8) 1189-91.

Journal code: 7706534. ISSN: 0003-9950.

DT (CLINICAL TRIAL)

(CONTROLLED CLINICAL TRIAL)

Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)

LA English

AB We studied 30 patients undergoing vitreoretinal surgery to compare the systemic absorption and cardiovascular effects of 2.5% aqueous and 2.5% viscous (21 ***cp***) ophthalmic solutions of ***phenylephrine*** hydrochloride.

No significant differences were noted in the plasma levels or changes in blood pressure between the two groups, although there was a tendency toward higher mean plasma levels and blood pressures in groups receiving 2.5% aqueous ***phenylephrine*** hydrochloride. Maximum plasma levels were achieved within the first 20 minutes following topical application of ***phenylephrine*** eye drops, irrespective of the nature of the vehicle. This finding emphasizes the importance of monitoring these patients, especially those at high risk for any adverse cardiovascular effects during the first 20 to 30 minutes following instillation of ***phenylephrine*** eye drops. The patients in our study were supine and under general anesthesia. Therefore, there was no effect by lid blinking, the lacrimal pump, or gravity, which would ordinarily increase absorption by the ***nasal*** mucosa through the nasolacrimal system. By eliminating these variable factors, such as lid blinking, the study was performed in a stable and controlled manner, but the results may not be directly applicable to an upright awake patient.